

Aus der Ophthalmologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. F. Rintelen)

Treten nach langdauernder und hochdosierter Largactiltherapie Schädigungen des Sehorgans auf?

Anhang: Largactilmedikation in der Ophthalmologie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Heinz E. Baumann
von Basel



1957

FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. F. Rintelen.
Tag der Promotion: 5. Juli 1956

Sonderdruck aus Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde
(130. Band, 6. Heft, Seite 769—793)

Aus der Univ.-Augenklinik Basel (Vorsteher: Prof. F. Rintelen)

Treten nach langdauernder und hochdosierter Largactiltherapie Schädigungen des Sehorgans auf?

Anhang: Largactilmedikation in der Ophthalmologie

Von **H. Baumann**, Assistenzarzt der Klinik

Mit 5 Abbildungen

I. Einleitung

Phenothiazinderivate spielen in der heutigen Medizin eine überaus wichtige Rolle (1). Das bisher am meisten verwendete Phenothiazinderivat ist das „Largactil“ (Spezia), auch „4560 R.P.“, „Megaphen“ (Bayer), „Thorazine“ (Smith, Kline & French), „Ampliatil“ (Argentinien), „Amplctil“ (Brasilien), „Hibernal“ (Schweden) oder allgemein „Chlorpromazine“ genannt.

Chemie

Largactil ist das Chlorhydrat des Chloro-3-(dimethyl-amino-3'-propyl)-10-Phenothiazins (Formel s. Abb. 1) = $C_{17}H_{19}N_2SCl \cdot HCl$. Es wird synthetisch dargestellt. Das

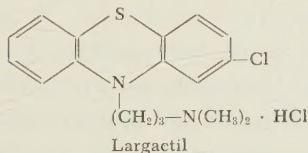


Abb. 1

Molekulargewicht beträgt 355,32, Schmelzpunkt 179—180°; leicht löslich in Wasser, Chloroform, Äthyl- und Methylalkohol, unlöslich in Äther und Benzol. Grauweißes kristallinisches Pulver, photosensibel, ändert seine Farbe bei Lichtexposition.

Das Largactil wurde von den Laboratorien der „Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc-Spécia“ im Verlauf ausgedehnter Studien über die potenzierte Narkose entwickelt und ist chemisch nahe verwandt mit den von dieser Firma systematisch bearbeiteten Aminoderivaten des Phenothiazins:

- „Phenergan“ = Prohmethazin: Antihistaminikum
- „Diparcol“ = Diethazin: Antiparkinsonmittel
- „Parsidol“ = Profenamin: Antiparkinsonmittel
- „Multergan“ = Thiazinamium: in Anticholinergikum und Antihistaminikum.

Pharmakologie

Die pharmakologisch wirksamen Einzelmechanismen lassen sich auf Grund ausgedehnter Tierversuche (Literatur s. *Specia* sowie *Marquardt u. Schumacher*) wie folgt schematisieren:

- a) Adrenalinhemmung = Sympathikolyse
- b) Azetylcholinhemmung = Parasympathikolyse
- c) Histaminhemmung. Diese ist aber nicht so ausgeprägt wie bei eigentlichen Antihistaminika.
- d) mäßige hypnotische Wirkung
- e) Sedation
- f) antikonvulsive Wirksamkeit
- g) antipyretische und hypothermisierende Wirkung
- h) sehr ausgesprochene antiemetische Wirksamkeit
- i) potenzierende Wirkung auf Lokalanästhetika und Analgetika; Largactil selbst hat nur schwache analgesierende Eigenschaften.

Sind diese Einzelkomponenten experimentell und auch in gewissen therapeutischen Anwendungsformen (z. B. als Antiemetikum) einigermaßen gut auseinanderzuhalten, so ergibt sich in den meisten Situationen therapeutischen Handelns eine komplexe Gesamtwirkung, die nicht mehr in allen Fällen überblickbar bleibt. Immerhin lassen sich folgende Wirkungsgruppen ohne allzu große Schematisierung umgrenzen:

1. Plurivalente Wirkung auf das peripher-autonome Nervensystem (a—c) im Sinne einer Hemmung vegetativer Vorgänge.
2. Depressive Wirkung auf kortikale und subkortikale Zentren (d—f), offenbar durch Vermittlung des Hirnstamms (g, h). Es resultiert daraus eine deutliche Aktion auf das vegetative Nervensystem mit Blutdrucksenkung, vorübergehender Tachykardie, Vertiefung der Atmung bei gleichbleibender oder leicht verminderter Frequenz usw. Die potenzierende Wirkung des Largactils auf Narkotika, Analgetika und Sedativa beruht wahrscheinlich auch auf seinem Angriffspunkt am Hirnstamm.
3. Deutliche Antischockwirkung durch die periphere und zentrale Hemmung vegetativer Tonusänderungen und gefäßwirksamer Reflexe.

4. Wirkung auf den Schlaf: Largactil ist kein eigentliches Schlafmittel mit barbituratähnlichem Wirkungsmechanismus, es kann aber die aus irgendwelchen Gründen aus dem Gleichgewicht geratene Regulation des Schlafmechanismus wieder normalisieren, wobei die Vorstellung meist dahin geht, daß durch die Unterbrechung eines die Schlaflosigkeit unterhaltenden Circulus vitiosus („Nervosität“) ein normales Zusammenspiel der zahlreichen dabei beteiligten Faktoren wieder ermöglicht werde.
5. Neben diesen mehrheitlich somatischen Äußerungen wurden auch auffällige Wirkungen auf die Psyche gewisser Geisteskranker beschrieben, die Lassner unter der Bezeichnung „pharmakodynamische Lobotomie“ zusammenfaßt. Haupteffekt ist dabei die Lockerung psychophysischer Verkrampfungszustände. Die Patienten werden lethargisch, verlieren das Interesse an ihrer Umgebung, sind aber jederzeit ansprechbar. Eine Bewußtseinstörung ist nicht festzustellen, die höheren psychischen Funktionen (Aufmerksamkeit, Nachdenken und Konzentration) sind fast völlig intakt (Lehmann u. Hanrahan).

Die Gesamtheit aller beteiligten Wirkungsgruppen läßt sich einerseits mit dem französischen Ausdruck der „Deconnexion“, andererseits mit der Bezeichnung „Ganglioplegie oder Neuroplegie“ und schließlich mit dem von Decourt geprägten Begriff der „Narkobiose“ umreißen.

Jeder dieser Charakterisierungsversuche der Largactilwirkung hat den Vorteil, der heutigen Tendenz zur schlagwortmäßigen Fixierung schwer verständlicher Vorgänge hilfreich entgegenzukommen. Wenn wir dabei aber bedenken, daß mit der „Deconnexion“ die „Verselbständigung“ normalerweise einander über- und untergeordneter intrazerebraler Koordinationsbereiche (bildlich: „Zentralen“), mit der „Neuroplegie“ die sowohl zentrale wie periphere Hemmung nervöser Überleitungen in den Synapsen und schließlich mit der „Narkobiose“ die Hemmung nervöser und humoraler Vorgänge durch die Einschränkung des allgemeinen Zellmetabolismus gemeint sind, dürfen wir, immer in Berücksichtigung der oben aufgezählten zahlreichen Einzelfaktoren, diese Schlagworte wenigstens zur sprachlichen Vereinfachung akzeptieren, wissend, daß diese sprachliche Vereinfachung dem zugrundeliegenden Geschehen nicht wesentlich gerecht werden kann.

Neben der im Begriff der „Narkobiose“ enthaltenen Vorstellung einer allgemeinen Verminderung des Zellstoffwechsels mit Einschränkung des Sauerstoffverbrauchs sind noch direkte Einwirkung des Medikaments auf Nebenniere und andere Hormondrüsen oder endlich unmittelbare Hemmung stoffwechselwirksamer Zentren im Dienzephalon als theoretisch denkbare Grunderscheinungen diskutiert worden. Lehmann konnte keine Anhaltspunkte für eine Verminderung des Zellstoffwechsels (ge-

messen am Grundumsatz) oder eine Beeinflussung der Nebenniere (keine signifikanten Änderungen der Eosinophilenzahl) finden und glaubt auf Grund seiner Untersuchungen eher an einen direkten Angriffspunkt in der *Formatio reticularis* des Hirnstamms.

Indikationen

Die Vielfalt und Komplexität der bisher beobachteten Wirkungen erklärt die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten des Largactils. Man unterscheidet folgende Hauptindikationsgebiete:

1. Anwendung in der Narkosetechnik: Potenzierte Narkose und künstlicher Winterschlaf (Bremer u. Ruckdeschel; Meyer).
2. Anwendung in der Psychiatrie:
 - a) relativ kurzdauernd bei Entwöhnungskuren bei Toxikomanien oder als „Heilschlaf“ (Kielholz, Meyer, Ratschow, Cummins u. Triend);
 - b) langdauernd: Psychosen mit Spannungszuständen, speziell Schizophrenie, manisch-depressives Irresein, Neurosen mit Spannungs- und Angstzuständen (Staechelín 1954 und 1951, Arnold u. Mitarb., Vaughan, Winkelmann, Goldmann 1955, Lomas).
3. Anwendung als reines Antiemetikum (Cook, Toner).

Daneben bestehen eine Unzahl von Indikationen in allen Gebieten der Medizin (Lit. s. *Specia*). Über Erfahrungen mit Largactil in der Ophthalmologie berichten wir übersichtsweise in einem Anhang dieser Arbeit (s. S. 786).

Nebenwirkungen

Bei der Vielheit der pharmakologischen Einzelwirkungen des Largactils gibt es in jedem bestimmten Indikationsbereich erwünschte neben unerwünschten Wirkungen, wobei letztere, immer in Hinsicht auf den gerade beabsichtigten Heileffekt, als Nebenwirkungen taxiert werden. Darüber hinaus verstehen wir darunter auch pharmakologisch nicht erklärbare Phänomene toxischer und allergischer Natur. Bei der relativ hochdosierten und langdauernden Largactiltherapie in der Psychiatrie, die hier unser Hauptinteresse erweckt, werden folgende unerwünschten Nebenwirkungen beschrieben (Labhardt, Lehmann u. Hanrahan, Lomas).

- a) *Kreislaufstörungen*: Kollaps in Orthostase, hauptsächlich im Anfang einer Kur. Nach Lehmann ist eine Blutdrucksenkung von 20–40 mm Hg systolisch und von 10–30 mm Hg diastolisch je nach Dosierung und individuellem Ansprechen regelmäßig zu beobachten. Gefährliche Kollapszustände sind bei fachgemäßer Behandlung selten und zwingen kaum zum Absetzen der Therapie.
- b) *Vegetative Symptome*: Anginöse Beschwerden, Herzklopfen, Tachykardie, Dyspnoe. Es sind dies mehr subjektive Erscheinungen, es ließen sich keine organi-

schen Herz- und Kreislaufstörungen nachweisen, das EKG zeigt keine ernsthaften Veränderungen.

- c) Zentralnervensystem: Nystagmus, Tremor, leichte Fazialisparesen wurden beobachtet, daneben Delirium-tremens-artige Zustandsbilder und hysteriforme Symptome. In einigen Fällen zeigte sich ein Parkinson-ähnliches Syndrom (diencephale Hypophrenie mit Steifigkeit und Verlangsamung in den Bewegungen und in der Mimik. Es ist dies hauptsächlich auf die Beeinflussung des Diencephalons durch das Largactil zurückzuführen. Bei Absetzen des Medikamentes hören diese Wirkungen nach kurzer Zeit auf. Eine eigentliche Muskelrigidität sei dabei nicht zu beobachten (Lehmann u. Hanrahan).
- d) Ebenfalls als Resultat der diencephalen Beeinflussung ist die relativ oft beobachtete Gewichtszunahme bei gleichzeitig unstillbarem Heißhunger zu erwähnen, die in einzelnen Fällen zu einer ausgesprochenen Fettsucht führt.
- e) Gelegentlich treten auch Störungen der Genitalsphäre auf, so bei Frauen länger dauernde Amenorrhoe und bei Männern Potenzstörungen.
- f) Nicht selten wird Polyurie beschrieben, möglicherweise auf Grund besserer Nierendurchblutung.
- g) Tendenz zur Obstipation.
- h) Schläfrigkeit und allgemeines Schwächegefühl.
- i) Trockenheit des Mundes durch verminderte Speichelsekretion.

Eigentliche Nebenerscheinungen toxisch-allergischer Natur

- a) Urtikarielle und papulöse Exantheme, die lokalisiert oder generalisiert auftreten können. Sehr oft zeigen sich dabei verstärkende Effekte durch Hitze und Sonnenbestrahlung im Sinne einer Photosensibilisierung. Diese Symptome klingen meist ohne Unterbrechung der Kur wieder ab. Besonders unangenehm waren allerdings Hauterscheinungen beim Pflegepersonal.
- b) Plötzlich auftretender Ikterus zwischen dem 10. und 30. Behandlungstag. Labhardt (1954) erwähnt 11 Ikterusfälle unter 394 behandelten Patienten; in 10 Fällen trat ein rascher Rückgang nach Absetzen der Kur ein. Auch in anderen schweizerischen und ausländischen Kliniken wurden Ikterusfälle beobachtet (Maier u. Ruettner).

Lehmann fand bei systematischen Untersuchungen an 71 Patienten in 50% leichte Veränderungen der Cephalin-Cholesterol-Flockung (davon einige mit deutlicher Signifikanz), in 30% minime Veränderungen des Serum-EW, in 50% erhöhte Senkungsgeschwindigkeit. In 13 Fällen traten allergische Erscheinungen auf, worunter 3mal Ikterus.

Diese oft schweren Nebenerscheinungen, die z. B. bei Ikterus zu einem Absetzen des Mittels zwingen, ebenso dessen Anwendung bei Leber- und Nierenstörungen sowie bei Kreislaufschädigungen und Thromboseneigung nur mit äußerster Vorsicht gestatten, führten zur klinischen Untersuchung anderer Phenothiazinderivate, von denen man eine noch intensivere Heilwirkung bei geringeren Nebenerscheinungen erwarten durfte.

So wurde 1954 an der psychiatrischen Universitätsklinik in Basel das Piperochlorphenazin (NPO 207) klinisch untersucht, vorerst mit in jeder Beziehung befriedigenden Resultaten (Labhardt 1955).

Seine Wirkung ist ähnlich derjenigen des Largactils, allerdings bei etwa doppelter Dosierung. Bei gleicher therapeutischer Wirksamkeit schienen weniger Nebenerscheinungen und Komplikationen aufzutreten. So waren vor allem keine Fälle von Ikterus zu beobachten, Parkinson-ähnliche Syndrome traten kaum oder nur sehr schwach in Erscheinung, dienzephal bedingter Gewichtsanstieg wurde nie beobachtet. Als fast einzige Nebenerscheinung sei bei einem Patienten Störung des Dämmerungssehens aufgetreten.

Auf Grund dieser einen Beschwerde und ähnlicher Angaben aus anderen Kliniken wurden die Patienten, denen das Präparat verabreicht worden war, genauer ophthalmologisch untersucht.

Wagner berichtet über Untersuchungen an 62 Patienten; davon klagten 5 über subjektive Beschwerden, wie Orientierungsschwierigkeiten in der Dämmerung, Blendungsgefühl. In 24 Fällen wurden pathologische Fundusveränderungen festgestellt, die in klein- bis grobfleckigen, unregelmäßig und scharf begrenzten braunschwarzen Pigmentflecken bestanden, die teils im ganzen Fundus, teils nur in der Peripherie oder nur im Zentrum lokalisiert waren. Bei 15 Patienten wurden in der Folge funktionelle Prüfungen durchgeführt (davon 9 mit pathologischem Fundus):

Die Dunkeladaptation war in der Mehrzahl der Fälle eindeutig pathologisch (s. Abb. 3, 4, S. 780—781).

Die Gesichtsfeldprüfung fiel bei 6 Patienten mehr oder weniger pathologisch aus.

Die zentrale Sehschärfe war bei einem Patienten stark vermindert. Es lagen ausgedehnte Pigmentierungen im Zentrum vor; in rotfreiem Licht war eine Zerstörung der Makula und Aufsplitterung des papillomakulären Bündels nachweisbar.

Diese Augenschädigungen waren so schwerer Art, daß ein sofortiges Absetzen der Therapie bis zur weiteren Abklärung nötig wurde.

Es stellt sich nun angesichts dieser Tatsachen die überaus wichtige Frage, ob das chemisch verwandte Largactil gleiche oder ähnliche Augenschädigungen verursachen könne. Zweck dieser Arbeit soll sein, an Hand von 35 Nachuntersuchungen an Largactilpatienten zu einem vorläufigen Resultat zu kommen.

Aus der bisher erschienenen Literatur ist uns nichts über schädliche Auswirkungen des Largactils am Sehorgan bekannt. Immerhin sei festgehalten, daß Konvergenz- und Akkommodationsstörungen bei hoher Dosierung, hauptsächlich während der Initialkur, nicht unbekannt sind (Labhardt, persönl. Mitt.); Vernon und Mitarbeiter berichten in einem Rapport über 251 Fälle, daß in 15% „Blurring of the Vision“ zu verzeichnen gewesen sei. Erscheinungen dieser Art sind wohl vorläufig

am einfachsten im Rahmen des nicht selten beobachteten Parkinson-ähnlichen Syndroms unterzubringen. Durch die direkte pharmakologische Wirkung des Mittels auf das autonome Nervensystem ließen sich gelegentlich Miose oder Mydriase feststellen (Questions u. Answers).

II. Eigene Untersuchungen

Die Erfahrungen mit NPO 207 ließen uns nach Schädigungen des Sinnesepithels der Retina suchen; bei diskreten Veränderungen läßt sich morphologisch nicht ohne weiteres eine Abgrenzung gegen physiologisch bedingte, altersgemäße Pigmentanhäufungen und -verschiebungen durchführen. Zudem waren ja im Falle einer entdeckten Schädigung vielerlei mögliche ätiologische Momente zu berücksichtigen. Auf Grund der bei NPO-Schädigungen aufgetretenen funktionellen Veränderungen sahen wir folgenden Untersuchungsgang zur Abklärung unserer Frage als geeignet an:

1. Prüfung der zentralen Sehschärfe für Ferne und Nähe.
2. Prüfung des Dunkeladaptationsverlaufs.
3. Quantitative Lichtsinnsperimetrie am Goldmann-Perimeter.
4. Prüfung des zentralen Farbensehens.
5. Ophthalmoskopischer Augenhintergrundbefund in Mydriase.

Als ergänzende Untersuchungen mehr allgemeinen Interesses und um eventuelle andere pathologische Zustände nicht zu übersehen, wurde in jedem Fall auch noch geprüft: Hornhautastigmatismus am Ophthalmometer von Javal-Schiötz; Feststellung parazentraler Skotome am Landolt-Netz; Kontrolle der Konvergenz; Korneasensibilität; Kontrolle der brechenden Medien an der Spaltlampe; Tonometrie und Blutdruckmessung und selbstverständlich auch Prüfung der Pupillenreflexe auf Licht und Naheinstellungsmitbewegung. Da mit Ausnahme der Augenhintergrundbeurteilung alle oben angeführten Funktionsprüfungen eine zuverlässige subjektive Mitarbeit der untersuchten Patienten zur Bedingung hatten, mußten wir bei der Auswahl der Patienten gebührend darauf Rücksicht nehmen, was die relativ kleine Zahl von Untersuchungen erklärt.

Auswahl der Patienten

Als Untersuchungspersonen standen uns Patienten aus der Psychiatr. Univ.-Klinik Basel (Dir.: Prof. Dr. J. E. Staehelin) zur Verfügung. An dieser Klinik konnten seit Frühjahr 1953 ausgedehnte Erfahrungen mit dem in der Psychiatrie so umwälzenden neuen Heilmittel Largactil gesammelt werden (Staehelin, Kielholz u. Labhardt 1954).

Die Auswahl der Patienten für unsere Nachuntersuchungen war von den folgenden Überlegungen geleitet:

1. Zwecks Feststellung eines eventuellen toxischen Summationseffektes war eine möglichst lange Behandlung mit relativ hohen Dosen erwünscht. Zu Vergleichszwecken wurden auch kurzzeitig mit hohen Dosen sowie über lange Zeit nur mit kleinen Erhaltungsdosen behandelte Patienten kontrolliert. Eine strenge Unterteilung in die 3 erwähnten Gruppen ist deshalb nicht möglich, weil die Dosierungen im Einzelfall sehr stark variieren. 26 Patienten erhielten 50—248 g Largactil innert 1—2 $\frac{1}{2}$ Jahren, 6 Patienten 25—50 g innert $\frac{1}{2}$ —1 $\frac{1}{2}$ Jahren und die restlichen 3 Patienten weniger als 15 g innert 1—2 Monaten.

2. Das Alter der Patienten sollte möglichst nicht über 65 Jahre betragen, da das Alter auf die funktionellen Prüfungen einen nicht geringen Einfluß haben kann (Einzelheiten s. Methodik). So untersuchten wir 7 Patienten von 30—39 Jahren, 25 Patienten von 40—59 Jahren und 3 Patienten von 60—65 Jahren.

3. Am wichtigsten für unsere Auswahl war der psychische Zustand der Patienten, weil unsere funktionellen Untersuchungen nur bei aktiver Mitarbeit der Patienten brauchbare Resultate liefern konnten. Langdauernde Largactiltherapie wurde eigentlich nur bei Fällen von Schizophrenie angewendet, während kurze Largactilkuren ohne nachfolgende Erhaltungsdosen über lange Zeit besonders bei depressiven Zuständen und Manien sowie bei Entziehungskuren Erfolge zeigten (Kielholz, Labhardt 1954). Es ist daher verständlich, daß fast alle von uns untersuchten Patienten an einem Leiden aus dem Formenkreis der Schizophrenie erkrankt waren; das heißt aber auch, daß für uns alle chronischen Schizophrenen mit Defektzuständen nicht in Frage kamen. Eine weitere Einschränkung war dadurch gegeben, daß im Jahre 1954 ebenfalls an Schizophrenen ausgedehnte klinische Versuche mit dem neuen Präparat NPO 207 durchgeführt wurden, so daß alle diese Patienten, zur Hauptsache Männer, für unsere Untersuchungen ausfallen mußten.

Zusammenfassend kann also gesagt werden: Unsere Untersuchungen wurden an 35 meist seit mehreren Jahren an Schizophrenie leidenden Patienten durchgeführt, deren Alter zwischen 31 und 65 Jahren betrug; die Dauer und Dosierung der Therapie war individuell sehr verschieden; der Großteil der Patienten wurde innert $\frac{1}{2}$ —2 $\frac{1}{2}$ Jahren mit insgesamt 25 bis 248 g Largactil behandelt.

Bei der Dosierung des Largactils wurden prinzipiell folgende Richtlinien beachtet (Details s. Labhardt): Eine Initialkur wurde während etwa 20 Tagen durchgeführt, wobei zuerst während 8—14 Tagen 150 bis 200 mg pro die intramuskulär zusammen mit Novocain in 4 Einzeldosen, dann Tagesdosen von 300—400 mg in Tablettenform verabreicht wurden. Anschließend langsamer Abbau bis zu Erhaltungsdosen von 50—100—200

mg p.os, je nach Bedarf über Monate und Jahre. Bei erneut aufgetretenen Erregungszuständen usw. wurde manchmal nur die Erhaltungsdosis erhöht, gelegentlich auch wieder zur intramuskulären Applikation übergegangen. Während der ersten 8—10 Tage der Kur wurde strenge Bettruhe, wenn möglich im ruhigen und abgedunkelten Zimmer, eingehalten. Zusätzliche Medikamente wurden soweit als möglich eingeschränkt, in einigen Fällen waren anfänglich Kombinationen mit anderen Phenothiazinderivaten (Phenergan), Barbituraten, aber auch leichten Insulinkuren recht erfolgreich. Das Largactil wurde aber nie im Sinne einer Schlafkur oder der Hibernation artificele von vornherein kombiniert als „Cocktail lytique“ angewendet. Während der Erhaltungstherapie aufgetretene stärkere psychomotorische Hemmungen konnten bei einigen Patienten mit Thephorin günstig beeinflusst werden.

Einzelheiten zur Methodik

1. Dunkeladaptation. Die Prüfung der Dunkeladaptation erfolgte monokular mit dem bekannten Adaptometer nach Goldmann-Weekers (Goldmann 1950, Laverne, Colombo). Die folgenden Versuchsbedingungen wurden eingehalten:

- a) Voradaptation während etwa $\frac{1}{2}$ —1 Stunde an eine mittlere Helligkeit, bei uns durch den immer gleichbleibenden Untersuchungsgang gegeben.
- b) Helladaptation während genau 5 Minuten bei einer gleichmäßigen Ausleuchtung der Adaptometerkugel mit 2000—2100 Lux. Während der Helladaptationszeit mußte der Patient mit seinem Blick die ganze Kugel abwandern, was eine gleichmäßige Ausbleichung der Retina gewährleistete.
- c) Dunkeladaptation während etwa 30 Minuten. Es wurde eine Testscheibe von 100% Kontrast verwendet, deren Ausgangsbeleuchtung 6 Lux beträgt, was bei gegebener Apparatur einer Leuchtdichte von 3,3 asb entspricht. Die Ablesung der Werte erfolgte etwa alle 5 Minuten und erfaßte den Helligkeitswert, bei dem die Stellung der Testfigur eben nicht mehr erkannt wurde („Verschwindungsschwelle“).

Bei der Bewertung der Dunkeladaptationskurven können wir uns leider noch nicht an allgemein anerkannte Normalkurven halten, da trotz weltweiter Verbreitung dieser Untersuchungsmethode eine Einigung über dabei einzuhaltende Normalbedingungen nicht erzielt werden konnte.

2. Gesichtsfeldprüfung. Wir führten sogenannte Lichtsinnperimetrie mit dem Perimeter von Goldmann (1945/46) nach der von Schmidt angegebenen Methodik durch.

Untersuchungsbedingungen: 1. Umfeldleuchtdichte = 45 asb. 2. Prüfung der Isopteren mit den Marken III/3 (Objektgröße 4 mm², relative Intensität 0,31), I/2 ($\frac{1}{4}$ mm², 0,096), I/3 ($\frac{1}{4}$ mm², 0,31) und I/4 ($\frac{1}{4}$ mm², 1,00) in dieser Reihenfolge, wobei bei Prüfung der innersten Isoptere mit Marke I/2 das Auge auf die Distanz von 30 cm auskorrigiert wurde.

Bei der Beurteilung unserer Kurven ergibt sich:

1. Aus zeitlichen Gründen konnte die ideale Voradaptationszeit nicht eingehalten werden; der daraus resultierende Fehler ist sehr gering.
2. Bei stärkeren Ametropien und Medientrübung sind mäßige Gesichtsfeldeinschränkungen nicht als pathologisch zu bewerten.
3. Dieser Punkt verursachte uns am meisten Schwierigkeiten: Viele Patienten waren aus psychischen Gründen (depressiv gefärbte Zustände) oder unter medikamentöser Beeinflussung in ihren Reaktionen stark verlangsamt, fühlten sich oft körperlich und geistig müde und waren meist von unterdurchschnittlicher Intelligenz. Die Geschwindigkeit der Reizmarkenbewegung konnte nicht immer so stark vermindert werden, daß sie der persönlichen Reaktionsgeschwindigkeit der Patienten angepaßt war, da sonst durch das „Erwarten“ der Reizmarke die Patienten oft die Tendenz hatten, den Fixierpunkt zu verlassen und der Reizmarke entgegenzuwandern, was natürlich ein weiterer Grund zur Ermüdung war. Bei psychisch stark verlangsamen Patienten mußten also geringe Einschränkungen des Gesichtsfeldes vorsichtig taxiert werden.
4. Die altersbedingten Gesichtsfeldeinschränkungen sind sowohl durch Strukturwandlungen der brechenden Medien und der Retina als auch durch psychische Faktoren bedingt. Es wäre auch hier zu sagen, daß bei einigen unserer Patienten das biologische Alter wesentlich höher als das chronologische Alter war (beginnende Arteriosclerosis cerebri usw.).

Insgesamt kann also gesagt werden, daß bei unseren Patienten die Bewertung nicht allzu streng geschehen durfte, natürlich vorausgesetzt, daß die Einschränkungen nicht vom Typus einer Hemi- oder Quadrantenanopsie waren. Wir verzichteten darauf, bei der Beschreibung der Resultate Zahlenwerte oder Kurvenbeispiele zu geben, sondern beschränken uns darauf, die Werte unter Berücksichtigung der oben aufgezählten Kriterien als „normal“ oder „pathologisch“ zu bezeichnen.

Vergleichsweise ist zu erwähnen, daß bei mit NPO 207 behandelten Patienten, die Störungen des Gesichtsfeldes aufwiesen, diese immer sehr ausgeprägt waren: entweder waren die innersten Isopteren überhaupt nicht aufzunehmen oder sie waren hochgradig konzentrisch eingengt.

3. Prüfung des zentralen Farbensehens. Wir führten eine einfache Prüfung mit dem Skotometer von Birch-Hirschberg monokular durch. Durchmesser der Farbpunkte = 2 mm bei einer Untersuchungsdistanz von etwa 25 cm. Wurden die Farben nicht rasch und fehlerlos benannt, ergänzten wir die Untersuchung durch die Prüfung mit den pseudoisochromatischen Tafeln nach Ishihara (9. Aufl.).

4. Fundusbeurteilung. Wir untersuchten den Fundus sowohl im aufrechten Bild mit dem elektrischen Augenspiegel, wie auch im umgekehrten Bild, beides in ausgiebiger Homatropin-Mydriase. Die Beurteilung der Papille, der Gefäßkonfiguration und der zentralen Netzhautanteile bot keine besonderen Schwierigkeiten. Dagegen hatten wir besonders auf die Beschaffenheit der peripheren Netzhautpartien zu achten, da deren Pigmentgehalt und -verteilung physiologischerweise von Individuum zu Individuum starke Schwankungen aufweist. Die Kenntnis der Fundusveränderungen bei NPO-207-Patienten gab uns einen Anhalts-

punkt, auf was wir im besonderen unser Augenmerk zu richten haben. Wagner schildert dabei folgende Befunde: „Die Fundusveränderungen bestehen in disseminierten, kleinen bis größeren, unregelmäßig und scharf begrenzten braunschwarzen Pigmentflecken, die teils im ganzen Fundus, teils nur in der Peripherie oder nur im Zentrum lokalisiert sind. Depigmentierungen treten dabei ganz in den Hintergrund. In einem Fall fand sich ein Ödem im zentralen Fundusgebiet.“

Im Gegensatz dazu lassen sich Pigmentgehalt und -anordnung eines normalen Fundus wie folgt charakterisieren: Beim Fundus tabulatus entsteht durch das Durchschimmern der Aderhautgefäße der Eindruck streifig begrenzter Pigmentfelderungen, die mehr oder weniger gleichförmig und gleichmäßig angeordnet zwischen den Aderhautgefäßen in leichter Verschleierung in Erscheinung treten. Beim alternden Individuum zeigen sich dagegen meist an die peripheren Gebiete gebunden eigentliche Pigmentverschiebungen insofern, als distinkte Pigmentpunkte im zystoid degenerierten Netzhautgebiet erscheinen. Ähnliche angedeutete Pigmentverschiebungen lassen sich gelegentlich bei älteren Patienten im zentralen Fundusbereich beobachten.

Die Beurteilung des Augenhintergrundes, besonders der Pigmentverteilung bei älteren Individuen, bietet schon normalerweise nicht geringe Schwierigkeiten und ist immer sehr wesentlich von der subjektiven Deutung des Untersuchers abhängig. Der Einfachheit halber bedienen wir uns bei der Beschreibung der Resultate folgender Einteilung der physiologischen Fundusbefunde:

F u n d u s A: Papille scharf begrenzt, von normaler Form, Größe, Farbe und Konfiguration, evtl. kleine temporale Pigmentsichel, Gefäße von normalem Kaliber und regelrechter Struktur, Gefäßstrichter physiologisch exkaviert. Fovea centralis von unauffälliger Beschaffenheit, mit deutlichem Zentralreflex, bei jüngeren Patienten in der Regel auch mit Wallreflex. Keine Pigmentverschiebungen im zentralen und peripheren Netzhautbereich.

F u n d u s B: Papille und zentrale Netzhautbezirke wie bei Fundus A; feine Unregelmäßigkeiten im Pigmentepithel, die die Fundusperipherie marmoriert, d. h. fein weißlich-braun gesprenkelt erscheinen lassen.

F u n d u s C: Gleicher Befund wie Fundus B, dazu Veränderungen im Pigmentgehalt des Pigmentepithels der zentralen Netzhautabschnitte, die mit dem ophthalmoskopischen Phänomen der Marmorierung umschreibbar sind.

III. Untersuchungsergebnisse

Aus Platzgründen müssen wir auf die ausführliche Darstellung der Untersuchungsergebnisse verzichten. In 24 Fällen ergaben sich

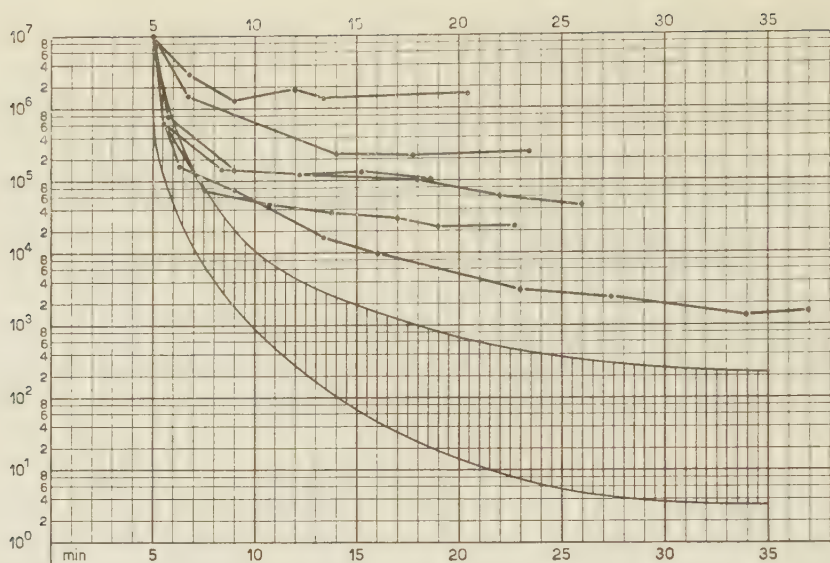


Abb. 2. Normalkurven nach Colombo. Unterschiedsempfindlichkeit für einen Kontrast von 100% („Reizschwelle“ binokular). Ausgangshelligkeit des Testes 6 Lux. Die Prozentzahlen geben die prozentuale Verteilung, bezogen auf 20 Versuchspersonen, an

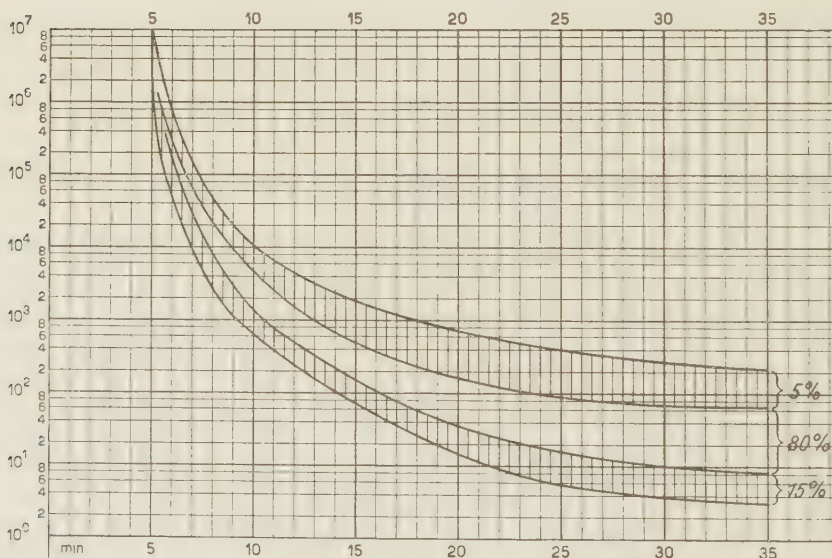


Abb. 3. Typische Dunkeladaptationskurven bei NPO-207-Patienten mit ausgeprägten Augenhintergrundschädigungen

völlig normale Befunde. Die übrigen 11 Patienten zeigten einzelne eindeutig pathologische oder mindestens fragliche Resultate.

Pat. Nr. 1. Die 41jährige Patientin leidet seit 1934 an einer Hebephrenie, die seit 1945 durch eine toxische Dienzephalose noch gesteigert wurde. Im Zeitpunkt der

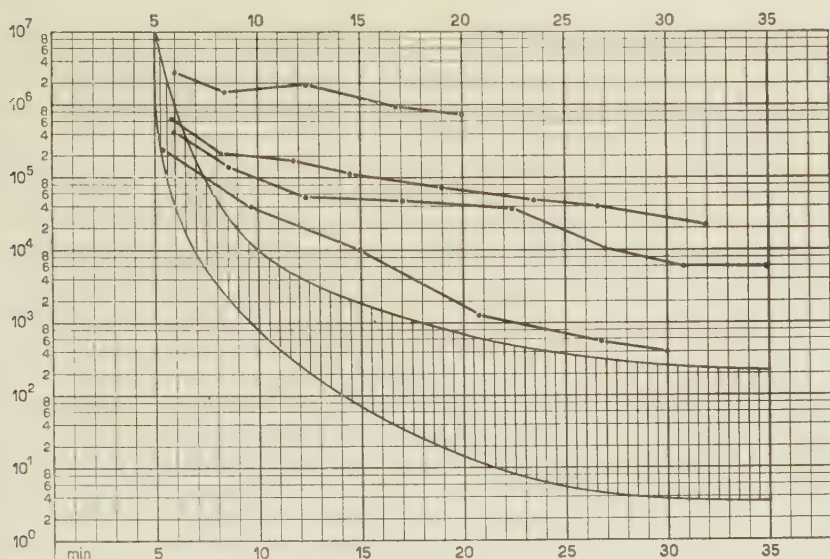


Abb. 4. Dunkeladaptationskurven bei NPO-207-Patienten mit eben erst beginnenden Pigmentverschiebungen in den zentralen Netzhautbezirken

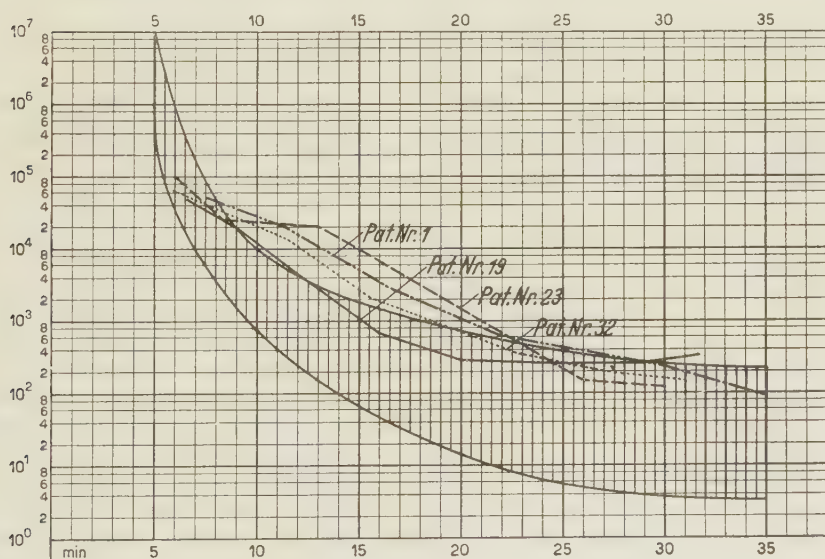


Abb. 5. Schlechteste Dunkeladaptationskurven bei unseren Largactilpatienten (Pat. Nr. 1, 19, 23, 32), jeweils schlechteres Auge

Untersuchung war die Patientin in einer äußerst reizbaren Phase, ihr läppisches, explosibles und stark dissoziiertes Verhalten ließ eine einigermaßen reguläre Untersuchung nicht zu; wenn wir trotzdem auf eine wenigstens fragmentarische Untersuchung nicht verzichten wollten, so deshalb, weil die Patientin als erste schon im Februar 1953

mit Largactil behandelt wurde und seither unter zeitweise sehr massiven Dosen stand: so erhielt sie während etwa 7 Monaten Tagesdosen von 400 mg per os, im Zeitpunkt der Untersuchung betrug die Dosis 300 mg pro die. Im Laufe der 21-jährigen Behandlung betrug die Gesamtdosis 248 g! Nebenerscheinungen wurden bisher keine festgestellt.

Befund: Der zentrale Visus läßt sich nicht zuverlässig feststellen, da die Patientin in ihren Angaben nach Belieben und Phantasie wechselt. Bei Korrektur der vorliegenden Myopie von $-2,0$ bds. beträgt die Sehschärfe in 6 m Distanz mindestens 0.6 bds., wahrscheinlich aber mehr. Nahvisus bds. Nieden I in 30 cm. Deutliche Konvergenzparese, mit dem Finger geprüft beträgt die Konvergenz 15 cm. Die Bulbusmotilität ist intakt, ein feinschlägiger horizontaler Einstellnystagmus in den Endstellungen läßt sich beidseitig feststellen.

Eine Gesichtsfeldaufnahme ist aus psychischen Gründen nicht möglich. Die Dunkeladaptationsprüfung ergibt am rechten, zuerst geprüften Auge eine an der oberen Grenze der Norm gelegene Kurve. Die Angaben der Patientin sind stark verlangsamt und sehr vage. Die Prüfung des linken Auges ergibt einen völlig normalen Kurvenverlauf, was sich mit der zunehmenden Vertrautheit der Patientin mit der Apparatur und ihrem zunehmend guten Willen zur Mitarbeit einigermaßen zwanglos erklären läßt.

Fundus bds.: Papille und Gefäße von normaler Beschaffenheit und Konfiguration. Der zentrale Foveolareflex ist groß und deutlich, daneben einige Glitzerpunkte und andgedeutet feinste Pigmentverschiebungen im Foveabereich. In der Peripherie lassen sich keine sicheren herdförmigen Veränderungen feststellen, ganz vereinzelt finden sich einige winzige weißliche, punktförmige Aufhellungsherde, nirgends aber Pigmentanhäufungen.

Beurteilung: Eine eindeutige Beurteilung ist aus den oben angeführten Gründen nicht möglich, die Konvergenzparese ist sehr wahrscheinlich auf die sehr langdauernde und hohe Largactildosierung zurückzuführen und dürfte auf Largactilwirkung an vegetativen Zentren beruhen, wobei hier die Konvergenzparese als einziges Symptom des Parkinsonismus in Erscheinung tritt.

Die beschriebenen Fundusveränderungen sind so diskret, daß sie nicht mit Sicherheit als toxisch bedingt angesehen werden müssen, zudem ist mit der Dunkeladaptationsprüfung eine zur Zeit bestehende schwere Netzhautschädigung mit Sicherheit auszuschließen.

Pat. Nr. 2. Befund: 45jährige Patientin. Fernvisus rechts $-2,5 = 0,7$, links $-5,0 = 0,7$. Nahvisus bds.: Nieden I in 30 cm. Dunkeladaptation bds. normal, Gesichtsfeld rechts normal, links nasal oben mäßig eingeschränkt.

Fundus und brechende Medien: Rechts: Die Linse zeigt leicht vermehrte Opazität der hinteren Schale. Im Fovealbereich finden sich feine Pigmentverschiebungen wie nach alter Chorioretinitis centralis. Temporal unten ganz peripher alter chorioretinitischer Narbenherd. Übriger Fundus regelrecht, keine Pigmentherde. Links: In der Linse findet sich neben feinen Koronariatrübungen eine parazentral sitzende, von der hinteren Schale tuffsteinartig nach vorne prominierende Trübung, die das typische Aussehen einer Cataracta complicata hat, wie sie nach Chorioretinitis usw. zu beobachten ist. Die Foveazone ist nasal leicht marmoriert, die Veränderungen sind aber deutlich weniger ausgeprägt als rechts. Flottierende kleine Glaskörpertrübung. Übriger Fundus regelrecht, es läßt sich nirgends ein chorioretinitischer Narbenherd nachweisen. Übrige Untersuchungsbefunde normal.

Beurteilung (Prof. F. Rintelen): Die Linsentrübung links sieht aus wie eine typische Cataracta complicata, zur Zeit sind aber links keine Zeichen einer aktiven oder abgelaufenen Chorioretinitis nachzuweisen. Die leichte linksseitige Gesichtsfeld-

einschränkung ist sicher durch die Linsentrübung bedingt. Das Vorliegen einer Largactil-schädigung ist mit größter Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Pat. Nr. 4. Befund: Funktionelle Untersuchungen alle normal.

Fundus bds.: Papille und Gefäße regelrecht. Schöner zentraler Foveolareflex. In der ganzen Retina finden sich multiple, kleinste, feine disseminierte weißliche Aufhellungsherde, nirgends Pigmentanhäufungen. Da keinerlei Anzeichen für degenerative Herde vorliegen, handelt es sich sehr wahrscheinlich um Drusen der Lamina vitrea.

Beurteilung: Kein Anhaltspunkt für toxischen Netzhautschaden.

Pat. Nr. 9. Die 63jährige Patientin leidet seit 1945 an paranoider Schizophrenie. Seit einem Jahr steht sie unter Largactildosen, die 300–400 mg pro Tag betragen. Die Patientin ist psychisch stark verlangsamt, sehr unaufmerksam und ermüdet leicht. Es besteht ein deutliches parkinsonähnliches Syndrom.

Befunde: Visus rechts — 6,0, Astigmatismus inversus von $-0,75 \ 90^\circ = 0,8$; links — 7,0, Astigmatismus rectus von $-1,0 \ 15^\circ = 0,7$. Dunkeladaptation: bds. an der oberen Grenze der Norm. Gesichtsfeld: Aus psychischen Gründen nicht aufzunehmen. Brechende Medien: bds. Cataracta senilis incipiens. Fundus bds.: Papille rosa, scharf begrenzt mit großem Conus temporalis, nach unten auslaufend. Deutliche nasale Supertraktion der Gefäße und große zentrale Exkavation der Papille. Gefäße normal konfiguriert. Foveolareflex nicht sehr deutlich, Fovea leicht marmoriert. In der Peripherie Atrophie des Pigmentblattes, deutlich durchscheinende Chorioidealgefäße, restliches Pigment feinkörnig in Streifen angeordnet. Keinerlei herdförmige Veränderungen.

Beurteilung: Die nicht ganz normalen Dunkeladaptationskurven sind durch die Cataracta senilis incipiens beidseits und durch die vorliegenden myopischen Fundusveränderungen hinreichend erklärt. Die Gesichtsfeldkurven waren aus psychischen Gründen nicht aufzunehmen. Anhaltspunkte für einen toxischen Netzhautschaden liegen nicht vor.

Pat. Nr. 12. Befund: Dunkeladaptationskurven bds. an der oberen Grenze der Norm. Die Gesichtsfeldaußengrenzen und die inneren Isopteren am Goldmann-Perimeter zeigen deutlich eingeschränkte Werte beidseits. Brechende Medien: bds. Cataracta senilis incipiens.

Fundus bds.: Papille von normaler Form, scharf begrenzt, etwas blaß; große physiologische Exkavation. Gefäße: Venen leicht gestaut, Arterien minim verengt mit verbreiterten Reflexstreifen, Gunnssches Phänomen stellenweise positiv; zentrale und periphere Netzhautanteile ohne pathologische Veränderungen.

Psychisch ist der Patient stark verlangsamt, unaufmerksam und macht daher sehr ungenaue Angaben. Eine sorgfältige und geduldige Nachuntersuchung des Gesichtsfeldes nach einem Monat ergibt bds. sicher normale Befunde. Blinder Fleck am Bjerrum-Schirm von normaler Größe.

Beurteilung: Fundus hypertonicus benignus Art. Keine toxischen Netzhautveränderungen.

Pat. Nr. 16. Es liegt eine Deuteranomalie vor, die der Patientin seit 20 Jahren bekannt ist und wahrscheinlich vererbt ist. Sonst völlig normale Befunde.

Pat. Nr. 19. Befund: Dunkeladaptationskurven beidseits an der oberen Grenze der Norm. Die Beurteilung der Gesichtsfeldkurven ist durch die mangelnde Aufmerksamkeit und rasche Ermüdbarkeit der Patientin stark erschwert, die Isopteren sind aber nicht nennenswert eingeschränkt. Fundus bds. ohne pathologische Befunde.

Beurteilung: Keine Zeichen für toxische Netzhautschädigung.

Pat. Nr. 23. Befund: Die Dunkeladaptation ist beidseits an der oberen Grenze der Norm.

Beurteilung: Auf Grund der übrigen normalen Befunde ergeben sich keinerlei Anhaltspunkte für toxischen Netzhautschaden.

Pat. Nr. 25. Befunde: Gesichtsfeld rechts nasal unten mäßig eingeschränkt. Korneasensibilität rechts 5 g/mm², links 1 g/mm². Übrige Befunde normal. Der Patient gibt an, vor etwa 12 Jahren ein Schädeltrauma erlitten zu haben; frühere Untersuchungsbefunde liegen keine vor, der Patient hat subjektiv keinerlei Beschwerden.

Beurteilung: Wahrscheinlich traumatisch bedingte minime Schädigung des Optikus und Trigeminus rechts.

Pat. Nr. 26. Befund: Myopie von —7,0 bds., Fernvisus knapp 0,3 bds. Dunkeladaptation bds. normal. Gesichtsfeld: Die Gesichtsfeldaußengrenzen sind beidseits normal, bei Prüfung der inneren Isopteren mit Marken 1/2 und 1/3 ergeben sich temporal oben gelegene relative Skotome.

Fundus bds.: Große, unscharf begrenzte Papille mit sehr großem Konus nach nasal und unten, maximale nasale Supertraktion der Gefäße, die bei etwas gestrecktem Verlauf sonst normal konfiguriert sind. Foveolareflex undeutlich, Foveabereich fleckig marmoriert. Pigmentepithel in der Peripherie stellenweise atrophisch und unregelmäßig, gelegentlich feine streifige Pigmentverschiebungen, keine herdförmigen Pigmentansammlungen.

Beurteilung: Fundus myopicus. Die relativen Skotome des temporal-oberen Gesichtsfeldes beruhen auf der Papillenveränderung im Sinne eines Pseudocoloboma nervi optici.

Pat. Nr. 34. Befund: Myopie bds. von —5,25, Fernvisus korrigiert 1,25. Dunkeladaptation bds. normal. Gesichtsfelder bds. temporal oben ganz minim eingeschränkt. Fundus bds.: Papille hochoval, rosa, unten leicht unscharf begrenzt. Kleiner Conus temporalis nach unten auslaufend. Gefäße normal konfiguriert, Foveolareflex deutlich, Fovea regelrecht. Beidseits nasal in der Papillenumgebung finden sich feine streifige Pigmentverschiebungen, denen lokalisierte Pigmentblattatrophien zugrunde liegen („lokalisierter Fundus tabulatus“).

Beurteilung: Die geringen Gesichtsfeldeinschränkungen sind bei der bestehenden Myopie und den beobachteten Fondsveränderungen mit großer Wahrscheinlichkeit nicht durch eine toxische Netzhautschädigung bedingt.

Diese kurzen Angaben lassen erkennen, daß in 7 Fällen eine toxische Netzhautschädigung durch Largactil mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist (Nr. 2, 4, 12, 16, 19, 23, 25), daß in 2 Fällen von leichter bis mittlerer Myopie (Nr. 26 und 34) die beobachteten pathologischen Resultate durch die vorliegenden myopischen Fundusveränderungen hinreichend erklärt werden und eine toxische Netzhautschädigung sehr unwahrscheinlich ist, und schließlich, daß in 2 Fällen (Nr. 1 und 9) die Natur der vorliegenden pathologischen Befunde eine toxische Netzhautschädigung nicht mit Sicherheit ausschließen läßt, eine solche aber zum mindesten sehr unwahrscheinlich ist.

In die Leistungsfähigkeit unseres Untersuchungsganges vermag folgende Beobachtung einen kleinen Einblick zu geben:

Der 33jährige R. R. wurde von uns als chronischer Largactilpatient zur Untersuchung überwiesen. Aus äußeren Gründen war uns die vorherige Durchsicht seiner Krankengeschichte nicht möglich. Befund: Dunkeladaptation beidseits deutlich pathologisch, eine Gesichtsfeldaufnahme war aus psychischen Gründen nicht möglich. Fundus: Beidseits im Foveabereich findet sich feinfleckiges, sehr diskretes Pigment, das bei der Jugendlichkeit des Patienten nicht als physiologisch angesehen werden kann. Übriger Fundusbefund völlig unauffällig.

Diese sehr geringen Fundusveränderungen im Verein mit der pathologischen Dunkeladaptation ließen uns sofort einen toxischen Netzhautschaden vermuten. Bei nachträglicher Kontrolle der Krankengeschichte stellte sich heraus, daß der Patient während einiger Zeit mit NPO 207 behandelt worden war.

IV. Schlußfolgerungen

Unsere ophthalmologischen Nachuntersuchungen an 35 Patienten, die während längerer Zeit relativ hohe Gesamtdosen von Largactil einnahmen, ergab in 24 Fällen völlig normale Resultate; in weiteren 9 Fällen kann eine durch Largactil bedingte toxische Netzhautschädigung mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, und in den restlichen 2 Fällen kann eine solche Schädigung nicht sicher ausgeschlossen werden, ist aber mindestens sehr unwahrscheinlich. In keinem einzigen Fall ließ sich eine pathologisch verlaufende Dunkeladaptationskurve feststellen, wie sie als sehr charakteristisch für Netzhautschädigungen mit dem Largactilderivat NPO 207 beschrieben wurde.

Die relativ kleine Zahl unserer Untersuchungen scheint eine gültige Aussage über die Toxizität des Largactils nicht zuzulassen. Wenn wir aber berücksichtigen, daß Wagner bei 62 untersuchten NPO-207-Patienten in 24 Fällen eindeutig pathologische Befunde, Verrey bei 74 untersuchten Patienten 11 eindeutig pathologische Fundusveränderungen und 13 fragliche Fundusveränderungen mit deutlich pathologischem Dunkeladaptationsverlauf fanden, so sind wir wenigstens in der Lage zu erklären, daß bei den heute üblichen Dosierungen von Largactil Netzhautschädigungen offensichtlich nicht aufzutreten pflegen, oder nur so diskret, daß sie weder zu subjektiven Störungen noch zu funktionell-sensorisch oder gar ophthalmoskopisch-morphologisch faßbaren Veränderungen des Sehorgans führen und somit von ophthalmologischer Seite keine Bedenken gegen die weitgehende Verwendung von Largactil bestehen können. Dabei muß natürlich die Frage offenbleiben, ob nicht bei jahre- und jahrzehntelanger Anwendung dieses Medikamentes doch toxische Schäden aufzutreten vermögen. Unsere Untersuchungen erlauben natürlich auch nicht auszuschließen, daß nicht gelegentlich bei besonders disponierten und empfindlichen Patienten Largactilschäden auftreten können. Eine Antwort auf diese Fragen wird nur durch wei-

tere Beobachtungen an einer großen Patientenzahl und nach jahrelanger routinemäßiger Verabreichung des Mittels zu geben sein.

V. Anhang: Largactilmedikation in der Ophthalmologie

Die verschiedenen Wirkungsmechanismen des Largactils haben zu seiner Anwendung in fast allen Fächern der Medizin geführt. So berichten schon mehrere Autoren über die Anwendung und Erfolge des Mittels in der Ophthalmologie. Es lassen sich bis heute prinzipiell 2 Anwendungsmöglichkeiten erkennen: in den meisten Fällen wird Largactil zusammen mit anderen Medikamenten im Sinne der „potenzierten Anästhesie“ (auch als potenzierte „Narkose“ bezeichnet) bei Augenoperationen verwendet, sei es als Operationsvorbereitung zur allgemeinen Sedation, sei es als Basisnarkose während der Operation oder sei es als postoperative Ruhigstellung des Patienten (Barraquer, Calmettes u. Mitarb., Albinet, Dejean u. Jaulmes, Rouher u. Cantat, Couadau u. Campan, Moore, Burn); in anderen Fällen wird Largactil allein zur Behandlung verschiedener Affektionen gebraucht (Levy 1954 u. 1955, Bienert).

Nach Barraquer Moner ergeben sich folgende Indikationen der potenzierten Anästhesie:

A. Indikation je nach Affektion:

a) Augenchirurgie:

I. Bulbuseröffnende Eingriffe am Augapfel:

1. Kataraktextraktion.
2. Antiglaukomatöse Eingriffe.
3. Entfernung von Fremdkörpern.
4. Sekundäre Eingriffe: Alle Operationen am Augapfel, die langwierig sind und hohe Präzision erfordern, insbesondere Eingriffe am Vorderpol, z. B. Keratoplastik.

II. Eingriffe an den Adnexen: Tränenwege, Lider, Orbitalhöhle.

b) Medikamentöse Augenbehandlung:

Störungen des vaskulär-humoralen Nervensystems:

1. Glaukom
2. Migränen
3. Neurovegetative Dystonien.

B. Indikation je nach Patient:

Speziell bei Patienten, die auf Grund folgender Leiden zu Komplikationen neigen: Hypertonie, Bronchitis, Asthma, Arteriosklerose. Eine „Normalisierung“ dieser Patienten ist grundlegend für den operativen

Erfolg. Patienten, die zum Delir neigen, können bis zur Entfernung des doppelseitigen Augenverbandes in einem Dämmerzustand gehalten werden; dadurch sind auch bei ihnen binokuläre Eingriffe möglich.

Der Begriff der „Anesthésie potentialisée“ wurde durch Laborit und Huguenard geschaffen. Diese Autoren verstanden darunter die Möglichkeit, den Organismus in einen Zustand der Anästhesie zu versetzen, indem man dazu pharmakodynamisch wirkende Stoffe, die an sich nicht oder nur wenig anästhesierende Eigenschaft haben, so kombiniert, daß eine gleichmäßig wirksame, langdauernde allgemeine Anästhesie daraus resultiert. Als „Cocktail lytique“ wurde ein Gemisch von Antihistaminika (Phenergan), Barbituraten (Gardénal), „Ganglioplegika“ (Diparcol, Multergan, Largactil) und Analgetika (Multergan) verwendet. Mit der Verbreitung der Methode wurden immer weitere Medikamente zusammen kombiniert, so daß heute die Technik der potenzierten Anästhesie von Autor zu Autor in den Details beträchtlich variiert. Es kann keineswegs die Aufgabe dieser kurzen Übersicht sein, sich mit der Technik dieser Methode zu befassen.

Barraquer Moner gibt in seiner ausgezeichneten Arbeit über „Potencialisazion farmacodinamica en oftalmologia“ eine ausführliche Wegleitung in Theorie und Praxis dieses Spezialgebietes unter Anführung instruktiver Beispiele und Operationsstatistiken. (Andere Angaben siehe auch Dejean u. Jaulmes, Rouher u. Cantat, Couadau u. Campan).

Es sei hier nur erwähnt, daß zur potenzierten Anästhesie in der Ophthalmologie das Largactil seiner später aufzuzählenden Eigenschaften wegen immer als Grundkörper verwendet wird, dazu je nach Indikation Medikamente aus der Reihe der Barbiturate, Ganglienblocker, Antihistaminika, Analgetika, Curarederivate, Spasmolytika, Parasympathikolytika, Sympathikolytika und Lokalanästhetika. Trotz aller Variationen der Technik betonen sämtliche Autoren, daß beim Geübten die potenzierte Anästhesie beste Resultate bei völliger Sicherheit gewährleistet.

Die potenzierte Narkose erfüllt wesentliche Forderungen, die an eine wirkungsvolle Anästhesie in der Augenchirurgie gestellt werden:

1. Der Patient soll präoperativ so vorbereitet werden, daß er die Operation nicht mit vollem Bewußtsein erlebt.
2. Die Furcht vor dem Eingriff soll verschwinden.
3. Der Patient soll so stark beruhigt sein, daß er die retrobulbäre Injektion und die übliche Akinesie anstandslos erträgt.
4. Nach der Operation soll sich der Patient völlig ruhig verhalten. Besonders nach bulbuseröffnenden Operationen muß eine weitgehende Immobilisation gefordert werden: Anstrengungen, Erbrechen, Husten, bruske Bewegung, heftiger Lidschluß können das Ergebnis der Operation in Frage stellen.

Vergleicht man damit die Resultate bisheriger Anästhesiearten, so läßt sich folgendes feststellen (Dejean u. Jaulmes):

Eine Vollnarkose ist in den meisten Fällen weder nötig noch erwünscht. Als besonders nachteilig sind die Agitation beim Erwachen sowie das häufige postoperative Erbrechen zu erwähnen. Zudem bieten sich auch Schwierigkeiten technischer Art, so bei der klassischen Inhalationsnarkose die Behinderung des Operateurs durch die Narkosemaske. Die intravenöse Narkose ist in dieser Beziehung wohl vorteilhafter, erfordert aber doch eine modern eingerichtete Narkosestation, damit bei Zwischenfällen sofort intubiert und O₂-Überdruckatmung angeschlossen werden kann. Über die rektale Narkose mit Pentothal liegen noch keine großen Erfahrungen vor, neben diversen Vorteilen scheint sich doch die wenig genaue Dosierbarkeit und Steuerbarkeit nachteilig auf ihre praktische Anwendung auszuwirken.

Die reine Lokalanästhesie ist ohne weitere Operationsvorbereitung ungenügend, da der Patient sich ängstigt und deshalb vor, während und nach der Operation nicht genügend ruhig ist.

Die besonderen Vorteile des Largactils sind wesentlich für die günstige Wirkung der „potenzierten Narkose“:

Largactil ist ein Atemstimulans, es vergrößert die Atemzugtiefe bei ungefähr gleichbleibender Frequenz.

Largactil ist eines der wirksamsten Antiemetika, es zeigt mindestens gleich gute Wirkung wie das oft verwendete Atropin, bei wesentlich längerer Wirkungsdauer und ohne dessen Nebenwirkungen. Auch hartnäckigste, gegen jede andere Medikation refraktäre Fälle von postoperativem Erbrechen oder Brechreiz konnten mit 4stündlichen Gaben von 25 mg Largactil sicher behoben werden (Dejean u. Jaulmes).

Largactil zeichnet sich durch eine außerordentlich geringe Toxizität aus: einer langdauernden Anwendung steht deshalb nichts im Wege. So kann bei ungenügender Wirkung jederzeit die Dosis verstärkt werden, je nach Bedarf kann auch die postoperative Behandlung über Tage ausgedehnt werden.

Diese Eigenschaften des Largactils bieten gewaltige Vorteile gegenüber der bisher geübten Prämedikation mit Opiaten, nach der man nicht selten Aufregungszustände, Erbrechen und Atmungsdepression zu beobachten pflegte; eine Erhöhung der Dosis oder eine protrahierte Anwendung ist bei diesen Mitteln nicht ohne Nachteile und große Gefahren möglich.

Gegenüber einer Barbituratprämedikation läßt sich mit largactilhaltigen Cocktails eine weitgehende geistige und physische Entspannung erreichen, was zusammen mit der üblichen lokalen Akinesie eine ideale „totale Akinese“ ergibt.

Largactil bewirkt eine deutliche Verminderung des Blutdruckes sowohl systolisch wie diastolisch; nach Angaben von Calmettes und anderen Autoren wird der intraokulare Druck in 90% der Fälle gesenkt, wobei in vielen Fällen die Drucksenkung bis zu 10 mm Hg beträgt (Burn). Eine nachfolgende reaktive Druckerhöhung sei nie beobachtet worden, so daß sich also in vielen Fällen ausgezeichnete Verhältnisse beim Operieren ergeben: Erleichterung der Glaukomoperationen, kleinere Gefahr der intraoperativen und postoperativen Blutungen, was sich auch bei Adnexoperationen nur günstig auswirkt.

Als Kontraindikationen der Largactilanwendung bei potenziierter Anästhesie sind anzuführen: schwere Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, allgemeine Hypotonie; bei Herzkranken sind die Dosen aller verwendeten Medikamente, speziell der Lokalanästhetika, aufs Notwendigste zu beschränken; eine sorgfältige Vorbehandlung mit Herz- und Kreislaufmitteln ist ebenso selbstverständlich wie genaueste Überwachung während und nach der Operation. Wegen der Senkung des Intraokulardruckes ist die Largactilanwendung bei Ablatiooperationen nicht erwünscht.

Über die Erfahrungen mit potenziierter Anästhesie sei bei folgenden Affektionen und Eingriffen berichtet:

1. Kataraktextraktion (Barraquer, Calmettes u. Mitarb., Dejean u. Jaulmes, Burn): Als vorteilhaft wird die Verminderung des Intraokulardruckes und des Blutdruckes erachtet, was sich in einer geringeren Gefahr des Glaskörperverlustes und selten zu beobachtenden Blutungen äußert. Die größten Vorteile gegenüber anderen Techniken ergeben sich aber aus der fast idealen prä- und besonders postoperativen Ruhigstellung des Auges und des ganzen Organismus.

Bei richtiger Dosierung ist die Bulbushypotonie nie so ausgesprochen, daß sich daraus ernsthafte Schwierigkeiten im operativen Vorgehen ergeben. Allerdings berichtet ein Autor (Calmettes u. Mitarb.) über Erschwerung der Inzision, Extraktion und Nahtsetzung, was nach seinen Angaben auf ein zu kurzes Intervall zwischen Prämedikation und Operation zurückzuführen ist.

Barraquer zeigt in seiner Operationsstatistik (142 Fälle), daß im Vergleich zur lokalen Akinesie (244 Fälle von 1948) die Zahl der Zwischenfälle stark reduziert werden konnte (Glaskörperverlust in weniger als 1%, Hyphaema 0%, Hernie der Iris etwa 1% usw.).

2. Glaukomtherapie: Sowohl in der chirurgischen wie in der konservativ-medikamentösen Glaukomtherapie wird über die Erfolge der potenzierten Anästhesie berichtet.

Bei den antiglaukomatösen Operationen ergeben sich weitgehend die gleichen Vorteile wie bei den Kataraktextraktionen: Beruhi-

gung und Entspannung ängstlicher Patienten, allgemeine und lokale Akinesie in idealer Weise. Durch die relative Herabsetzung des Bulbusdruckes werden die Eingriffe (Iridenkleisis, Iridektomie) oft wesentlich erleichtert.

Über die medikamentöse Glaukombehandlung liegen mehrere Arbeiten vor: Levy (1954) berichtet über eine Schlafkur mit einer Kombination von Largactil mit Barbiturat (Eunocet) und Phenergan. Der Autor ist (wie auch andere) der Meinung, daß das primäre Glaukom in den Bereich der psychosomatischen Krankheiten gehört; seit langem ist die Wichtigkeit emotioneller Einflüsse in der Pathogenese des Glaukoms bekannt, Magitot nannte das Glaukom sogar „la maladie de l'affectivité“. Aus diesem Grund glaubt Levy, eine Schlafkur sei auch hier von großem Nutzen wie bei anderen psychosomatischen Affektionen. Sein Vorgehen ist kurz zusammengefaßt so: Der Patient wird vorher einer eingehenden allgemeinen und ophthalmologischen Untersuchung unterzogen (inklusive Gesichtsfeld, Augenhintergrund, Inspektion des Korneoskleralwinkels, Aufnahme einer genauen Tonuskurve während 3 Tagen, EEG., psychiatrische Untersuchung usw.). Vor der eigentlichen Kur ist der Patient psychisch darauf vorzubereiten; es muß ihm das Krankheitsgeschehen erklärt werden. Nach Beruhigung durch Brompräparate und Isolierung in einem ruhigen Zimmer beginnt die eigentliche Schlafkur mit der oben angegebenen Medikamentenkombination, Dauer 2 Wochen mit 16—20 Stunden Schlaf täglich, dann langsames Absetzen der Medikamente und erneute vollständige Durchuntersuchung. Der Autor konnte in 4 von 5 Fällen eine wesentliche Besserung des Zustandes feststellen mit Schwinden der Schmerzen, Druckabfall auf Werte, die allein mit Miotika nicht zu erreichen wären, Besserung von Visus und Gesichtsfeld. Auf Grund dieser Resultate möchte Levy noch keine gültige Meinung abgeben, er glaubt aber, daß sich die Schlaftherapie in einem genau umrissenen Indikationsgebiet bewähren werde. Nach einem Ausdruck von Viechnevsky sei sie eine „pathogenetische, nicht eine spezifische Therapie“; sie lasse sich dabei bei zahlreichen Affektionen anwenden, deren Ursprung in einem kortico-viszeralen Konflikt zu suchen ist. Im ersten, sogenannten „neurogenen“ Stadium des primären Glaukoms sei also die Indikation gegeben: Die Affektion ist noch nicht fixiert, sondern wird von zahlreichen Reflexen, die von subkortikalen Zentren ausgehen, herbeigeführt und unterhalten. Im zweiten, „organisch“ fixierten Stadium sei kein Erfolg dieser Therapie zu erwarten. Erstes Erfordernis für einen Erfolg sei also auch hier wie so oft: Frühdiagnose und Frühbehandlung! Jedenfalls habe sich die Schlafkur als völlig unschädliches Mittel gezeigt, was von der antiglaukomatösen Chirurgie nicht in jedem Fall gesagt werden könne.

Zu prinzipiell gleichem Resultat bei etwas anderer pathogenetischer Betrachtungsweise kommt Bierent. Er sah gute Erfolge mit 2mal 25 mg Largactil i.m. oder 3mal 25 mg per os, eventuell zusammen mit einem Miotikum bei Fällen von „funktionellem“ Glaukom (tiefe Vorderkammer, Mydriase, Schmerzen und Sehbeschwerden infolge erhöhten Augendrucks). Wie bei den bisher üblichen konservativen Methoden ist eine ständige Überwachung der Patienten und konsequente Therapie wesentlich für einen Erfolg. Nichtansprechen auf diese Therapie möchte der Autor geradezu als Test zur Abgrenzung des „organischen Syndroms“ mit flacher Vorderkammer und Blockierung des Korneoskleralwinkels (auf infektiös-mechanischer Basis) verwenden, in welchem Falle er nur einen der klassischen fistelbildenden Eingriffe als erfolgreich erachtet.

Über die reine Largactiltherapie ohne Kombination mit anderen Mitteln läßt sich in diesem Zusammenhang folgendes sagen:

Nach Untersuchungen von Bierent hat lokale Instillation (Augentropfen 1:10 000 oder 1:5000 werden einigermaßen gut ertragen) keinerlei therapeutischen Erfolg bei Glaukom oder diversen schmerzhaften Zuständen, hingegen ist die Wirkung gut bei interner Applikation. Er schließt daraus, daß Largactil nur indirekt via neurovegetatives Nervensystem wirksam sei; eine direkte Wirkung, sei es als Miotikum, als Anästhetikum oder als Mittel zur Ruhigstellung des Bulbus, könne man nicht annehmen.

Levy (1954) applizierte Largactil (3 cm³ der handelsüblichen 5 cm³-Ampullen à 25 mg) lokal mittels retrobulbärer Injektion. Er berichtete dabei über gute Ergebnisse bei akutem Glaukomanfall und bei Schmerzzuständen verschiedener Genese. Die Schmerzen seien günstig über längere Zeit beeinflusst worden, der Intraokulardruck zeigte eine prononcierte Senkung. Auf Grund dieser vorläufig einzigen Mitteilung läßt sich nicht entscheiden, ob es sich dabei wirklich um eine lokale Pharmakonwirkung handelt oder ob mit üblicher intramuskulärer Injektion nicht auch der gleiche Erfolg zu erzielen wäre.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß Bierent Versuche mit einer Aerosoltherapie (1/2%ige Lösung) machte und überraschende Erfolge bei einer sonst therapieresistenten Trigeminusneuralgie hatte. Auf Grund dieser Erfahrung dehnte der Autor die Aerosoltherapie auch auf andere Affektionen aus und fand günstige Ergebnisse bei Frühlingskonjunktivitiden mit Rhinitis vasomotorica. Es sei dies nicht nur ein Antihistamineffekt, da Testversuche mit dem Antihistaminikum „Phenergan“ nicht so gute Erfolge zeigten.

Der gleiche Autor ist auch der Ansicht, daß bei schmerzhaften Augeninfektionen (Ulcus serpens, Panophthalmie) Largactil zusammen mit einem

Antibiotikum bessere Wirkung und schneller Heilung zeige als nur antibiotische Therapie.

Zum Abschluß dieser kurzen Übersicht über die Largactiltherapie in der Ophthalmologie ist zu sagen, daß das Largactil, trotzdem es in gewissen Fällen von größtem Interesse ist (Glaukom, operative Technik), keineswegs ein Wunder- und Allheilmittel ist und die bewährten Therapeutika nicht zu ersetzen, wohl aber in vielen Fällen in ihrer Wirkung zu unterstützen vermag. Weitere Beobachtungen werden ergeben, ob es in Zukunft das halten wird, was man sich heute von ihm verspricht.

Zusammenfassung: 1. Chemie und Pharmakologie des Largactils sowie Indikationsgebiete und Nebenwirkungen der Largactiltherapie werden besprochen. 2. Auf Grund der Beobachtung von Retinitis-pigmentosa-ähnlichen Augenhintergrundschädigungen nach Applikation des Largactilderivates NPO 207 (Piperchlorphenazin) stellt sich die Frage, ob bei Largactiltherapie ähnliche Schädigungen aufzutreten vermögen. 3. Eigene funktionelle und morphologische Augenuntersuchungen an 35 mit relativ hohen Dosen von Largactil behandelten Patienten ergaben keinen Anhaltspunkt für eine toxische Schädigung der Netzhaut. 4. Anhangsweise wird die Literatur über Largactilmedikation in der Ophthalmologie kurz zusammengefaßt.

Does damage to the organ of vision occur after prolonged largactil-therapy?

Summary: 1. Chemistry and pharmacology of largactil and indications and side effects of the largactil-therapy are discussed. 2. After observation of a fundus resembling retinitis pigmentosa after application of the largactil-derivative NPO 207, the question arises whether similar damage may occur after largactil-therapy. 3. Own examination of 35 patients treated with relatively high doses of largactil showed no indication of toxic damage of the retina. 4. As an appendix the literature about medication of largactil in ophthalmology is briefly summarized.

Se presentan lesiones del órgano de la vista después de una terapia de larga duración con altas dosificaciones de largactil. Anexo: Medicaciones de largactil en la oftalmología.

Resumen: 1. Se discuten la química y la farmacología del largactil así como los campos de indicación y efectos secundarios de la terapia del largactil. 2. Sobre la base de observación de lesiones del fondo ocular similares a una retinitis pigmentosa después de la aplicación del derivado de largactil NPO 207 (Piperchlorfenacina) se plantea la cuestión si se pueden presentar lesiones similares en el caso de una terapia de largactil. 3. Nuestras propias investigaciones oculares funcionales y morfológicas de 35 pacientes tratados con dosificaciones relativamente altas de largactil no dieron ningún punto de apoyo para una lesión tóxica de la retina. 4. En el anexo se resume brevemente la literatura sobre medicación de largactil en la oftalmología.

Schrifttum

Albinet, J., Contribution à l'étude du 4560 R.P. en chirurgie oculaire. Diss. Toulouse 1954. — Arnold, A. H., Hift, St., Solms, W., Wien. med. Wschr. 1953, Bd. 31, S. 563. — Aubert, H., Physiologie der Netzhaut. E. Morgenstern, Breslau 1865. — Auerswald, W., et al., Graefes Arch. Ophthalm. 1950, Bd. 150, S. 301. — Barraquer Moner, J., Potencializacion farmacodinamica en oftalmo-

logia. Publicationes monograficas del Instituto Barraquer, No. 3, Barcelona 1954. — Ders., Ophthalmologica (Schweiz) 1955, Bd. 129, S. 400. — Bienert, P., Bull. Soc. d'Ophthalm. de France 1954, S. 408. — Brehmer, G., u. Ruckdeschel, K., Dtsch. med. Wschr. 1953, H. 78, S. 1724. — Burn, R. A., et al., Brit. J. Ophthalm. (GB) 1955, Bd. 39, S. 333. — Calmettes, L., Deodati, F., Albinet, J., Bull. Soc. d'Ophthalm. de France 1954, S. 612. — Colombo, J., Experimenteller Beitrag zum Problem des Dämmerungssehens und der Blendung im motorisierten Straßenverkehr. Diss. Zürich 1955. — Cook, L., u. Toner, J. J., J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 1954, Bd. 110, S. 12. — Couadau, A., u. Campan, L., Arch. Ophthalm. (Fr.) 1952, Bd. 12, S. 757. — Cummins, J. F., u. Friend, D. G., Am. J. M. Sc. 1953, Bd. 153, S. 480. — Dejan, Ch., u. Jaulmes, M., Arch. Ophthalm. (Fr.) 1954, Bd. 14, S. 680. — François, J., u. Verriest, G., Bull. Soc. Belge d'Ophthalm. 1954, Bd. 108, S. 224. — Gadermann, Nordwestdeutsche Ges. f. inn. Med. 44. Tag., Hamburg 1955. — Goldmann, H., Bull. et Mém. de la Soc. franç. d'Ophthalm. 1950, Bd. 73, S. 4. — Ders., J. A. M. A. 1955, Bd. 157, S. 1274. — Ders., Ophthalmologica (Schweiz) 1945, Bd. 109, S. 57. — Ders., Ophthalmologica (Schweiz) 1945, Bd. 109, S. 71. — Ders., Ophthalmologica (Schweiz) 1946, Bd. 111, S. 187. — Hamburger, F. A., Das Sehen in der Dämmerung. Springer, Wien 1949. — Harms, H. H., Graefe Arch. Ophthalm. 1950, Bd. 150, S. 28. — Helmbold, R., in: Schieck-Brückner, Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. II, S. 320 ff. Springer, Berlin 1932. — Holmes, W. J., Arch. Ophthalm. 1946, Bd. 36, S. 302. — Kielholz, P., Schweiz. Arch. Neurol. u. Psychiatr. 1954, Bd. 73, S. 291 u. 306. — Koeliner, Die Störungen des Farbensinns. Karger, Berlin 1912. — Labhardt, F., Erfahrungen mit einem neuen Neuroplegikum (NPO 207). Vortrag, geh. an der Tag. der Schweiz. Ges. für Psychiatrie vom 11./12. Juni 1955. — Ders., Schweiz. Arch. Neurol. und Psychiatr. 1954, Bd. 73, S. 309 u. 338. — Lauber, H., Das Gesichtsfeld. Bergmann u. Springer, München, Berlin und Wien. — Laverigne, M. G., Bull. Soc. Belge d'Ophthalm. 1954, Bd. 108, S. 465. — Lehmann, H. E., u. Hanrahan, G. E., Arch. Neuro. u. Psychiatr. 1954, Bd. 71, S. 227. — Levy, J. P., Bull. Soc. d'Ophthalm. de France 1954, S. 557. — Ders., Ref. in Ann. Ocul. (Fr.) 1955, Bd. 188, S. 768. — Lomas, J., Brit. med. J. (GB) 1955, S. 879. — Lomas, J., et al., Lancet 1955, S. 1144. — Maier, C., u. Ruettner, J. R., Schweiz. med. Wschr. 1955, Bd. 85, S. 445. — Marquardt, P., u. Schumacher, H., Arzneimittelforschung 1954, Bd. 4, S. 223. — Matthey, G., Graefes Arch. Ophthalm. 1932, Bd. 129, S. 275. — Meyer, H. H., Dtsch. med. Wschr. 1953, Bd. 78, S. 1097. — Moore, J. G., Brit. J. Ophthalm. (GB) 1955, Bd. 39, S. 109. — Mote, F. A., Ref. in Zbl. Ophthalm. 1955, Bd. 65, S. 96. — Moyer, J. H., et al., Am. J. M. Sc. 1954, Bd. 228, S. 174. — Mueller, H. K., et al., Klin. Mbl. Augenhk. 1940, Bd. 104, S. 649. — Nieschulz, D., Arzneimittelforschung 1954, Bd. 4, S. 232. — Questions and Answers on Thorazine. Smith, Kleine & French Laboratories, Philadelphia 1954. — Ratschow, W., Die Medizinische 1953, S. 1351. — Rouher, F., u. Cantat, A., Arch. Ophthalm. (Fr.) 1954, Bd. 14, S. 698. — Schmidt, Th., Klin. Mbl. Augenhk. 1955, Bd. 126, S. 209. — Staehelin, J. E., u. Kielholz, P., Schweiz. med. Wschr. 1951, Bd. 83, S. 581. — „Specia“, Information Médicale: „Largactil“ (4650 R.P.), Paris, Dez. 1954. Mit 1150 Literaturangaben über alle Gebiete. — Staehelin, J. E., et al., Schweiz. Arch. Neurol. u. Psychiatr. 1954, Bd. 73, S. 288. — Trendelenburg, W., Der Gesichtssinn. Berlin 1943. — Vaughan et al., Lancet 1955, S. 1083. — Vernon, Kinross-Wright, V., Ref. in Digest of Neurol. and Psychiatr. 1955, Bd. 23, S. 271. — Verrey, F., Mitteilung am Schweiz. Ophthalmologenkongreß in Lausanne 1955. — Wagner, P., Persönliche Mitteilung. Arbeit im Druck. — Winkelmann, N. W., J. A. M. A. 1954, Bd. 155, S. 18. — Zehnder-Albrecht, S., Ophthalmologica (Schweiz) 1950, Bd. 120, S. 255.

Anschr. d. Verf.: Basel, Mittlere Straße 91, Univ.-Augenklinik und Augenheilanstalt

